

AH

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-087750

(43)Date of publication of application : 29.03.1994

(51)Int.Cl.

A61K 31/59  
A61K 31/59  
A61K 31/59  
A61K 31/355  
A61K 47/22

(21)Application number : 04-264055

(71)Applicant : TAIYO YAKUHHIN KOGYO KK

(22)Date of filing : 08.09.1992

(72)Inventor : ITO MADOKA  
KAWASE YASUKO

## (54) MEDICINE COMPOSITION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a medicine composition useful for treating osteoporosis, vitamin D dysbolism, chronic renal insufficiency, etc., comprising 1a,25- dihydroxycholecalciferol and a tocopherol.

CONSTITUTION: A medicine composition comprises 0.00001-0.001wt.% 1a,25- dihydroxycholecalciferol and 0.01-5wt.% tocopherol. The medicine composition is properly mixed with various additives useful for pharmaceutical preparation of common medicines such as crystalline cellulose, lactose, starch, mannitol, silicic anhydride, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate and anhydrous ethanol and pharmaceutically manufactured. The medicine composition can pharmaceutically be manufactured into a dosage form such as tablet, granule, fine granule or capsule. By addition of a tocopherol as a stabilizer, 1a,25- dihydroxycholecalciferol as an active ingredient can be prevented from decomposing and maintained stably.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-87750

(43)公開日 平成6年(1994)3月29日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 31/59	ADF	9360-4C		
	AB J			
	A E G			
31/355	AC V	9360-4C		
47/22	J	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3(全 3 頁)

(21)出願番号	特願平4-264055	(71)出願人	000208145 大洋薬品工業株式会社 愛知県名古屋市東区葵3丁目24番2号
(22)出願日	平成4年(1992)9月8日	(72)発明者	伊藤 円 岐阜県岐阜市秋沢370-2
		(72)発明者	川瀬 泰子 岐阜県岐阜市秋沢370-2
		(74)代理人	弁理士 小野 信夫 (外1名)

(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【要約】

【構成】  $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロールと好ましくは0.01~5重量%のトコフェロール類とを含有する医薬組成物。

【効果】 本発明により調製される医薬組成物は、トコフェロール類の作用により有効成分である $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロールの分解を防ぎ、これを安定に保つことができるので、長期間の保存が可能となり、骨粗鬆症、ビタミンD代謝異常、慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、くる病、骨軟化症等の治療用医薬として極めて有利なものである。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】  $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロールとトコフェロール類とを含有する医薬組成物。

【請求項2】 トコフェロール類の含有量が組成物中、 $0.01\%$ ～ $5\%$ である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 トコフェロール類がDL- $\alpha$ -トコフェロールまたは酢酸DL- $\alpha$ -トコフェロールである請求項第1項記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、熱等に対し安定な、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロールを含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術及びその問題点】ビタミンD<sub>3</sub>は生体内で代謝を受け、その構造中の $1\alpha$ 及び $25$ 位の炭素が水素化されて $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロールとなり、これが生理活性を発揮するといわれている。現在では、この $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロールが生体本来の活性型ビタミンD<sub>3</sub>として、ビタミンD代謝異常患者に対して医療上高い評価を得られている。

【0003】しかし、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロールは、熱、空気、湿度及び光に対して不安定で酸化されやすく、一般に使用されている製剤をそのまま保存すると活性が低下するため、従来、湿度、光を遮断する目的でアルミ袋包装を用いるなどの方法がとられていた。

【0004】しかしながら、このような方法では、熱、空気に対する安定性が確保できず、安定性は不十分であった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、上記したような欠点を有さず、長期間の保存が可能となるような十分な安定性を確保できる製剤の開発が要望されていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を行なった結果、トコフェロール類を安定剤として $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール製剤に配合することにより、前記要求を満足する製剤が得られることを見出し本発明を完成した。

【0007】すなわち本発明は、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロールとトコフェロール類とを含有する医薬組成物を提供するものである。

## ( 処 方 )

$1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール( $\mu$ g)  
無水エタノール(mg)  
酢酸-DL- $\alpha$ -トコフェロール(mg)

\*【0008】本発明の医薬組成物に安定剤として配合されるトコフェロール類は、遊離トコフェロール又はトコフェロール誘導体であり、それらは $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\sigma$ 等のいずれの同族体であってもよい。このトコフェロール類としては、例えば、DL- $\alpha$ -トコフェロール、酢酸DL- $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

【0009】本発明の医薬組成物を調製するには、常法に従い、有効成分である $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロールに上記のトコフェロール類を配合し、製剤化すればよい。

【0010】本発明医薬組成物中の $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロールの配合量は、 $0.00001$ ～ $0.001$ 重量%（以下、単に「%」で示す）程度とすることが望ましく、また、トコフェロール類は $0.01$ ～ $5\%$ 程度、特に $0.05\%$ ～ $1\%$ 程度配合することが好ましい。トコフェロール類の配合量が上記より少ない場合は、安定剤としての効果が低くなり、また、多すぎる場合は着色変化が起きやすくなり、製剤の商品価値を低下させることもあるので、何れも好ましくない。

【0011】以上の如くして調製される製剤は、各種の剤型、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤などとすることができる。

【0012】これらの製剤化にあたっては、通常医薬の製剤化に用いられる種々の添加剤を本発明の効果を損なわない範囲内において配合することができる。例えば、結晶セルロース、乳糖、デンプン、マンニト、無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、無水エタノール、中鎖脂肪酸トリグリセライド、トウモロコシ油、大豆油、ゴマ油、ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール等を配合し、製剤化することができる。

【0013】

【実施例】次に実施例を挙げ、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例になんら制約されるものではない。

【0014】実施例 1

下記処方により、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール製剤を調製した。得られた $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール製剤をバイアルに入れ、 $60^{\circ}\text{C}$ に保存し、経時的に $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロールの残存量を測定した。この結果を表1に示す。

\* 【0015】

	処方 I	処方 II	処方 III	処方 IV
$1\alpha, 25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール( $\mu$ g)	0.25	0.25	0.25	0.25
無水エタノール(mg)	0.1	0.1	0.1	0.1
酢酸-DL- $\alpha$ -トコフェロール(mg)	—	0.05	0.1	1.0

## 中鎖脂肪酸トリグリセラ

イド(mg)

99.9 99.85 99.8 98.9

合 計 (mg)

100 100 100 100

【0016】(製法)無水エタノールに1 $\alpha$ ,25

\*リセライドに溶かしたものを、バイアルに充填した。

-ジヒドロキシコレカルシフェロールを溶解させ、酢酸

【0017】(結果)

-DL- $\alpha$ -トコフェロールとともに中鎖脂肪酸トリグ\*

表 1

60℃保存後の1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール残存量(%)

処 方	酢酸-DL- $\alpha$ -トコフェ ロール量(%)	保 存 日 数		
		1 日	7 日	14 日
I	0	90	40	10
II	0.05	99	90	86
III	0.1	99	91	86
IV	1.0	99	92	88

この結果から明らかなように、酢酸-DL- $\alpha$ -トコフェ  
 ロールを含まない製剤では2週間の保存によりほとん  
 ど1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシコレカルシフェロールが分  
 解してしまうが、酢酸-DL- $\alpha$ -トコフェロールを配※

※合したものではほとんど分解されなかった。

20 【0018】実施例 2

下記処方に従い軟カプセル剤を製造した。

## (処 方)

1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシコレ

カルシフェロール

0.25  $\mu$ g

無水エタノール

0.1 mg

DL- $\alpha$ -トコフェロール

0.1 mg

中鎖脂肪酸トリグリセライド

99.8 mg

小 計

100 mg

【0019】

30

ゼラチン

62.5 mg

濃グリセリン

12.5 mg

D-ソルビトール液(70%)

9.37 mg

酸化チタン

0.63 mg

小 計

85 mg

合 計

185 mg

【0020】(製法)無水エタノールに1 $\alpha$ ,25  
 -ジヒドロキシコレカルシフェロールを溶解させ、DL  
 - $\alpha$ -トコフェロールとともに中鎖脂肪酸トリグリセラ  
 イドに溶かしたものを、ゼラチン、濃グリセリン、D-  
 ソルビトール液および酸化チタンで作製した軟カプセル  
 に充填した。得られた軟カプセル剤は、室温で6カ月以  
 上保存しても安定であった。

【0021】

【発明の効果】本発明により調製される医薬組成物は、  
 トコフェロール類の作用により有効成分である1 $\alpha$ ,2  
 5-ジヒドロキシコレカルシフェロールの分解を防ぎ、  
 40 これを安定に保つことができるので、長期間の保存が可  
 能となり、骨粗鬆症、ビタミンD代謝異常、慢性腎不  
 全、副甲状腺機能低下症、くる病、骨軟化症等の治療用  
 医薬として極めて有利なものである。

以 上